



TITLE:

ムスカリン受容体拮抗薬無効の高 齢女性に対する β 3アドレナリン受 容体作動薬の有用性

AUTHOR(S):

中西, 真一

CITATION:

中西, 真一. ムスカリン受容体拮抗薬無効の高齢女性に対する β 3アドレナリン受容体作動薬の有用性. 泌尿器科紀要 2013, 59(9): 561-564

ISSUE DATE:

2013-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/179129>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-10-01に公開

ムスカリン受容体拮抗薬無効の高齢女性に対する β_3 アドレナリン受容体作動薬の有用性

中 西 真 一
横手市立大森病院

THE EFFICACY OF MIRABEGRON, A β_3 -ADRENERGIC AGONIST, SWITCHED FROM AN ANTICHOLINERGIC AGENT FOR FEMALE PATIENTS AGED OVER 70 YEARS

Shinichi NAKANISHI
Oomori Municipal Hospital

In the present study, we investigated the efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenergic agonist, in patients aged >70 years who did not respond to treatment with an anticholinergic agent. From February 2012 to May 2012, we examined 37 patients who did not respond to treatment with an anticholinergic agent. We assessed the overactive bladder symptom score (OABSS), thirst, and constipation at baseline, as well as at 3 and 6 months from the start of drug administration. The mean age of the female patients was 79.9 ± 6.08 years. The OABSS indicated significant improvement in nocturia and urge incontinence at 3 and 6 months. Furthermore, mirabegron significantly relieved thirst (in 95.2% of cases) and constipation (in 87.5% of cases). Thus, mirabegron is considered useful for female patients aged >70 years who did not respond to treatment with an anticholinergic agent.

(Hinyokika Kiyō 59 : 561-564, 2013)

Key words : β_3 -adrenergic agonist, Overactive bladder, Elderly person

諸 言

過活動膀胱の患者は日本では810万人（40歳以上人口の12.4%）にのぼり、高齢化が進むにつれてさらに増加すると推測されている¹⁾。過活動膀胱の治療としては今までムスカリン受容体拮抗薬が唯一の治療薬であった。しかし、2011年7月に過活動膀胱の治療薬として β_3 アドレナリン受容体作動薬（ミラベグロン）が本邦にて世界で初めて承認され、治療選択肢が増えた。 β_3 アドレナリン受容体作動薬は平滑筋の弛緩作用の増強により過活動膀胱を改善させる。一方ムスカリン受容体拮抗薬は膀胱平滑筋の異常な収縮を抑制する事で過活動膀胱の症状を改善させるため、 β_3 アドレナリン受容体作動薬はムスカリン受容体拮抗薬とは作用機序の異なる薬剤である。このため、新薬はムスカリン受容体拮抗薬の効果不十分症例に対しても効果が期待され、変更による治療効果の報告もされている²⁾。しかし、 β_3 アドレナリン受容体が加齢により減少するとの報告や³⁾、治験における対象患者の平均年齢が50歳台後半であった事を考えると⁴⁾、高齢者の治療効果は治験と異なる可能性がある。今まで高齢者における投薬の変更による治療効果についての報告は認めない。今回われわれは70歳以上の高齢者を対象にムスカリン受容体拮抗薬で効果不十分の過活動膀胱患

者に対して、ミラベグロンへの変更の有用性について検討した。

対 象 と 方 法

当院で2012年2月1日から5月31日の間に、70歳以上の女性で、ムスカリン受容体拮抗薬で治療されている過活動膀胱の患者の内、症状改善が不十分または、口渇感や便秘のために治療変更希望の外来患者37名を対象とした。重度の肝機能障害（Child-Pugh 10点以上）、ドネピジル、フレカイニド、プロパフェノン投与中、緑内障の患者は対象外とした。心電図検査上QTcの延長している症例も対象外とした。投与用量はミラベグロン（ベタニス®）50 mgを1日1回とし、Child-Pugh 7～9点、eGFR 15～29 ml/min/1.73 m²の患者には25 mgへ減量した。ミラベグロンへの変更時に休薬期間は設けなかった。投与前には過活動膀胱症状質問票（overactive bladder symptom score; OABSS）、QOLスコア、残尿量、口渇・便秘の有無、採血（血算、肝機能、腎機能）、心電図、投与後3カ月および6カ月目にはOABSS、QOLスコア、残尿量、口渇・便秘の有無、副作用の有無の確認を行った。口渇・便秘の評価は、自覚症状の改善の有無を問診で行った。結果は平均±標準偏差で表し、統計解析はpaired t検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断

した。2011年8月の当院倫理委員会で承認を受けた。

結 果

患者数は37名、平均年齢は79.9歳 \pm 6.08歳であった。投与されていたムスカリン受容体拮抗薬は、コハク酸ソリフェナシン（ベシケア[®]）が22名、投与量の中央値 5 mg（5～10 mg）、プロピペリン塩酸塩（バップフォー[®]）が8名、10 mg（10～20 mg）、イミダフェナシン（ステーブラ[®]）が5名、0.1 mg（0.1～0.2 mg）、酒石酸トルテロジン（デトルシール[®]）が2名、4 mg であった。ミラベグロンの投与量は全例 50 mg であった。

Table 1. ムスカリン受容体拮抗薬からミラベグロンへの変更理由

	人数 (名)
口渇感	21
便秘	8
切迫性尿意	10
頻尿	7
尿失禁	4

* 症状に重複有り。

投与前検査で、血液検査上はAST 22.5 \pm 5.26 IU/l, ALT 15.8 \pm 7.70 IU/l, T-Bil 0.55 \pm 0.21 mg/dl, 尿素窒素 17.5 \pm 5.45 mg/dl, クレアチニン 0.68 \pm 0.17 mg/dl, 心電図検査上 QTc 0.435 \pm 0.025 sec であった。

ムスカリン受容体拮抗薬からミラベグロンへの変更理由として口渇感が21名（57%）と最多であった（Table 1）。

OABSS 評価においては、投与前との比較で夜間頻尿では3, 6カ月目にて有意に改善（ $p=0.0071$, $p=0.002$ ），切迫性尿失禁では3, 6カ月目にて有意に改善していた（ $p=0.029$, $p=0.002$ ）（Fig. 1）。

口渇感は3カ月目で17名（81.0%），6カ月目で20名（95.2%），便秘は3カ月目で4名（50%），6カ月目で7名（87.5%）が症状消失し，ミラベグロンへの変更で，ムスカリン受容体拮抗薬の有害事象発生防止につながった（Fig. 2）。

ミラベグロン中止の理由は，効果不十分例が3名（8.1%），副作用出現が4名（10.8%）であった。副作用出現の時期は2カ月までであった（Table 2）。

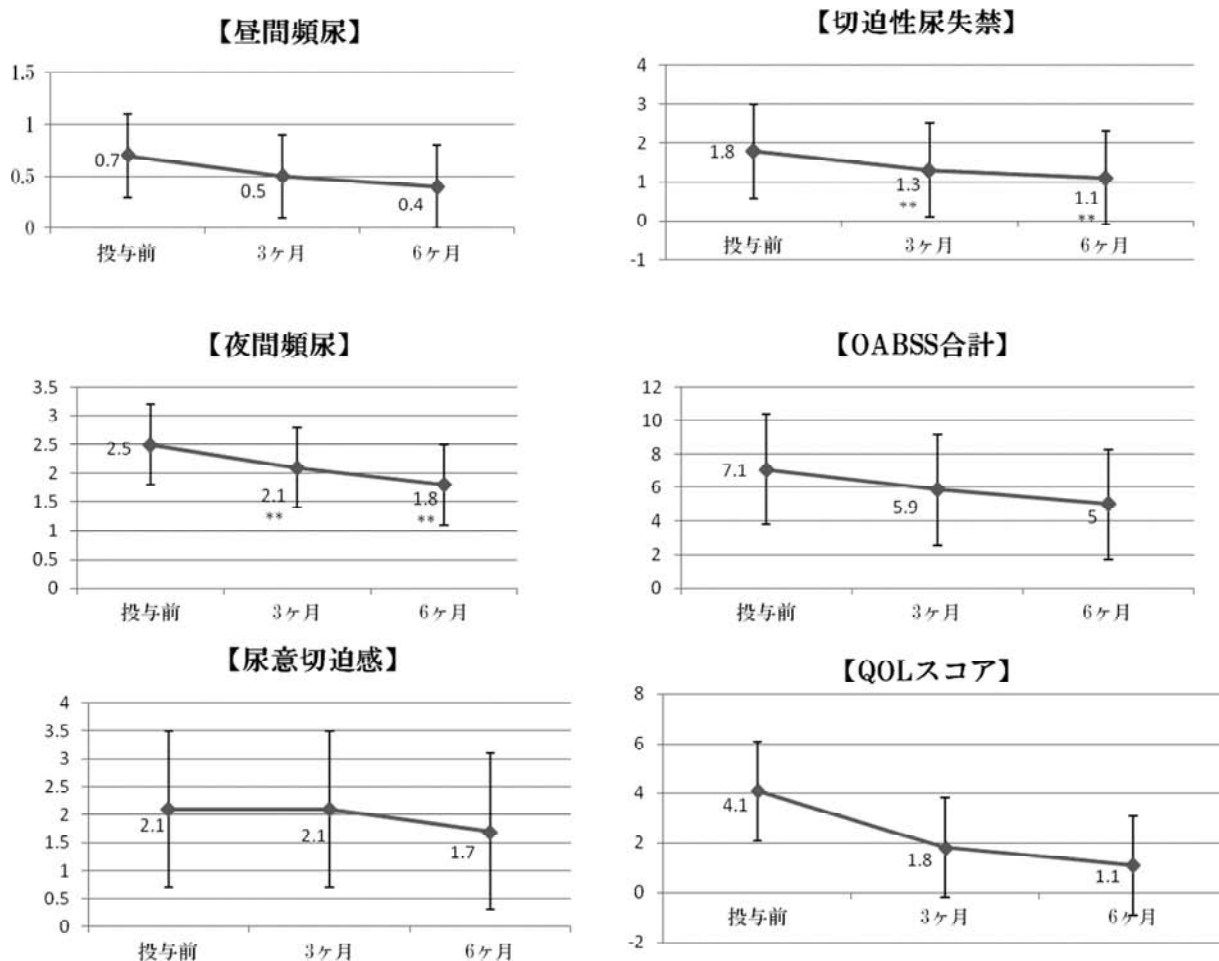


Fig. 1. OABSS の変化. 投与前との比較 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

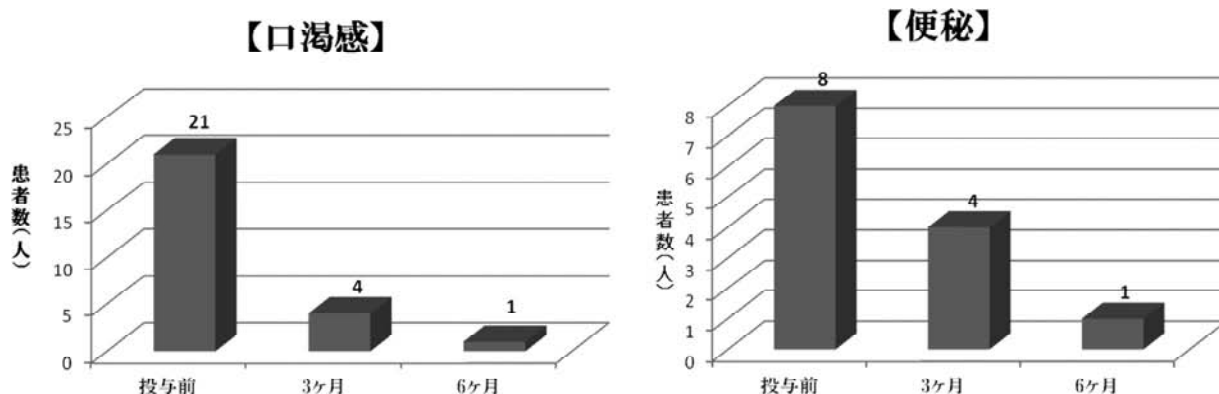


Fig. 2. 口渇感、便秘の改善.

Table 2. ミラベグロン中止時期と理由

年齢 (歳)	中止時期	中止理由
81	2 日目	嘔気
86	1 カ月目	動悸
77	2 カ月目	口腔内違和感
83	2 カ月目	口渇、頭重感、嘔気
74	2 カ月目	夜間頻尿悪化
77	3 カ月目	排尿状態悪化
76	3 カ月目	切迫性尿意悪化

考 察

過活動膀胱とは「尿意切迫感を有し、通常は頻尿および夜間頻尿を伴い、尿失禁を伴う事もあれば伴わない事もある状態」と定義されている⁵⁾。過活動膀胱はQOL (quality of life) に影響し、日本では約810万人、40歳以上人口の8人に1人と報告されている。加齢に伴い罹患率は上昇するため、高齢化が進行している本邦においては今後さらに患者数は増加すると推測されている¹⁾。

治療としては、膀胱収縮抑制作用のあるムスカリン受容体拮抗薬が今まで唯一の治療薬であった。ムスカリン受容体は唾液腺や腸管にも存在するため、副作用として口渇感や便秘症を高頻度に認める。伊藤らはわれわれの報告同様、多種類のムスカリン受容体拮抗薬の投与下において、口渇感が40%、便秘症が30%に認めたと報告している⁶⁾。口渇感や便秘は飲水へとつながり頻尿の一因となり、投薬の治療効果の減弱へとつながる。2011年7月に本邦にて世界で初めてβ3 アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンが承認され、過活動膀胱の治療選択肢が増えた。Nomiyaらは、人排尿筋においてはβ受容体サブタイプでβ1が1.5%、β2が1.4%、β3が97%とβ3受容体が多い事を報告している⁷⁾。β3 アドレナリン受容体が刺激されると、cAMPを介し膀胱平滑筋が弛緩されるため膀胱容量は増大し、過活動膀胱の症状改善につながる。ムスカリン受容体と異なりβ3受容体は唾液腺や腸管への分布

が少なく、口渇感や便秘の副作用の軽減が予想される。添付文書上は口渇感が0.3%、便秘が2.9%とムスカリン受容体拮抗薬の40、30%と比較すると明らかに少ない⁶⁾。われわれの報告では、β3 アドレナリン受容体作動薬への変更で口渇感20/21例 (95.2%)、便秘は7/8例 (87.5%) で改善を認めた。また、作用機序が異なるためムスカリン受容体拮抗薬で十分な効果を得られなかった患者でも、β3受容体作動薬で効果を得られる可能性がある。菅谷らの報告ではムスカリン受容体拮抗薬からβ3 アドレナリン受容体作動薬への変更で、尿意切迫感と切迫性尿失禁に有意な改善を認めている²⁾。われわれの報告でも夜間頻尿と切迫性尿失禁で有意な改善を認めている。さらに、3カ月で認めた改善効果は6カ月まで継続しており、治療効果が維持されている事が分かる。

ミラベグロンの治験の対象平均年齢は58.3歳と50歳台後半であり、プラセボとの比較であった⁴⁾。β3受容体は加齢に伴い減少するとの報告があり³⁾、加齢によりミラベグロンの治療効果が減少する可能性がある。しかし、今まで高齢者のみを対象とした報告はされていない。今までのムスカリン受容体拮抗薬からβ3 アドレナリン受容体作動薬への変更による治療効果の成績は、60～80歳と幅広い年齢を対象としていた²⁾。今回の報告では、年齢に伴う治療効果を確認するため、70歳以上の高齢者を対象とした。β3 アドレナリン受容体作動薬への変更後、症状悪化のため再度ムスカリン受容体拮抗薬へ戻さなければならなかったのは、3/37例 (8.1%) のみであった。また夜間頻尿と切迫性尿失禁では有意に改善し、さらに口渇感や便秘症においては著明な改善を認めた。ただ、OABSSスコア合計やQOLスコアでは改善傾向を認めるも、有意差を認めるまでは改善がなかった。ムスカリン受容体拮抗薬からミラベグロンへの変更は、高齢者においても、治療選択肢の1つと十分なりえと考えられた。年齢に伴うβ3受容体の変化の報告は少なくさらなる検討が必要と思われた。

副作用に関しては80歳台を中心に4/37例 (10.8%)

で認めた。症状出現は数日～数カ月目であった。菅谷らの報告では3/56例(5.3%)に認め、いずれも70歳以上であった²⁾。市販後調査においても尿閉・動悸・口渇感が80歳台に多いと報告されており、ミラベグロンの高齢者への投与では、若年者と比較すると副作用の頻度が高くなる可能性があり十分な注意を要すると思われた。

今回添付文書の併用注意にあがっている認知症薬ドネペジルを内服している患者を対象外とした。高齢者を対象としたため、ドネペジルを内服している患者は少なくなかった。併用によるミラベグロンの血中濃度の上昇への注意は必要ではあるが、認知症を伴う高齢者は多く、ムスカリン受容体拮抗薬で過活動膀胱のコントロール不良患者へのミラベグロンの投与は今後検討を要すると思われた。

今回の対象症例の中にはエントリーが冬季、評価判定時期が夏季となった例があった。排尿症状は気温に影響されるためミラベグロンへの変更による治療効果に影響した可能性がある。ただし、今回の投与変更理由の多くが気温に影響されにくい口渇感であった事を考慮すると、今回投与変更による口渇感改善効果が95.2%であった事から、ミラベグロンへの変更は治療選択肢と十分なりえと考えられた。

ムスカリン受容体拮抗薬のミラベグロンへの変更は高齢者において有用であった。特にムスカリン受容体拮抗薬の副作用として頻度の高い口渇感に対しては高い改善率を認めた。ただし、高齢者では動悸などの副作用の出現に十分に注意を要すると思われた。

謝 辞

今回の研究にあたり、御指導頂いた大森病院内科の

小野剛先生、澤邊淳先生、三浦勉先生、藤原純一先生、外科の福岡岳美先生、そして本研究に協力して頂いた外来職員、すべての患者さんに謝辞を申し上げます。

文 献

- 1) 本間之夫, 柿崎秀宏, 後藤百万, ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿機能会誌 **14**: 266-277, 2003
- 2) 菅谷公男, 川原和也, 景山慎二, ほか: 抗コリン薬の効果が不十分な過活動性膀胱の女性患者に対する β_3 アドレナリン受容体作動薬ミラベクロンの有用性の検討. 泌尿器外科 **25**: 1755-1761, 2012
- 3) 柳本茂久, 太田博明, 高松 潔, ほか: 閉経後女性における脂質蓄積とその変容メカニズムの解明. 日産婦会誌 **52**: 281, 2000
- 4) ミラベグロン承認時評価資料 (DIR110065) 国内第Ⅲ相試験 (2重盲検比較試験)
- 5) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn **21**: 167-178, 2002
- 6) 伊藤秀明, 秋野裕信, 細川高志, ほか: 過活動性膀胱治療薬の変更が患者の薬に対する印象や満足度に与える影響. 泌尿器外科 **23**: 1751-1758, 2010
- 7) Nomiya M and Yamaguchi O: A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. J Urol **170**: 649-653, 2003

(Received on November 22, 2012)
(Accepted on April 29, 2013)